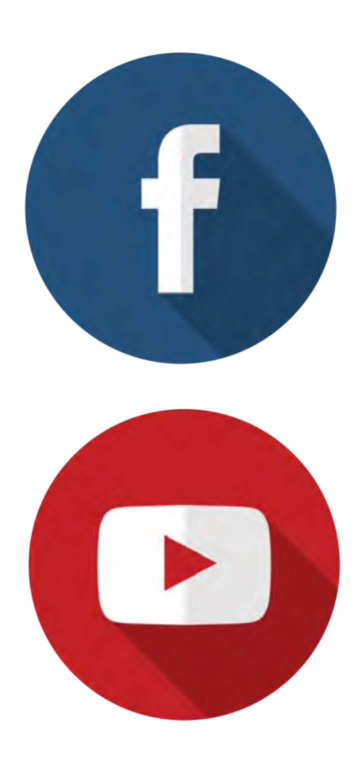
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

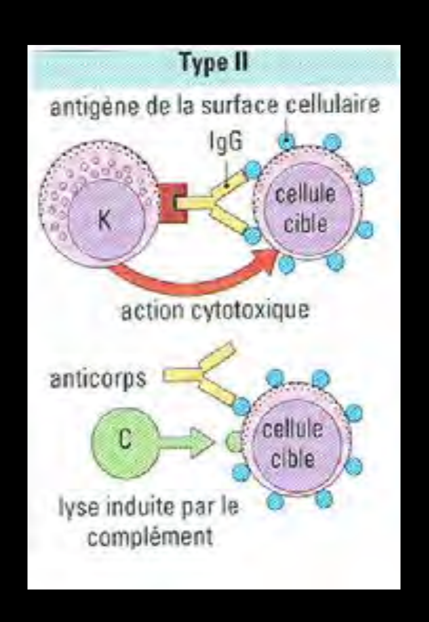






HYPERSENSIBILITE DE TYPE II

Prof. M. GHAFFOR
Laboratoire d'Immunologie – Faculté de Médecine d'Alger
L.C.A.B.M - CHU Béni-Messous – Cheraga - Alger
E-mail: pharma_4a@gmail.com
E-mail: medecine_3a@gmail.com



HYPERSENSIBILITE DE TYPE II
(H.S. CYTOTOXIQUE)

I. INTRODUCTION

- ACTION DIRECTE DES ANTICORPS
- CELLULES CIBLES
  - Ag propre à la membrane de la cellule
  - Ag secondairement intégré à la membrane
- ACTIONS CYTOTOXIQUES OU OPSONISANTES
- MODELE CLASSIQUE : ALLO-IMMUNISATION ERYTHROCYTAIRE
  - Transfusions incompatibles
  - MHNN
- ANEMIES ET THROMBOPENIES MEDICAMENTEUSES

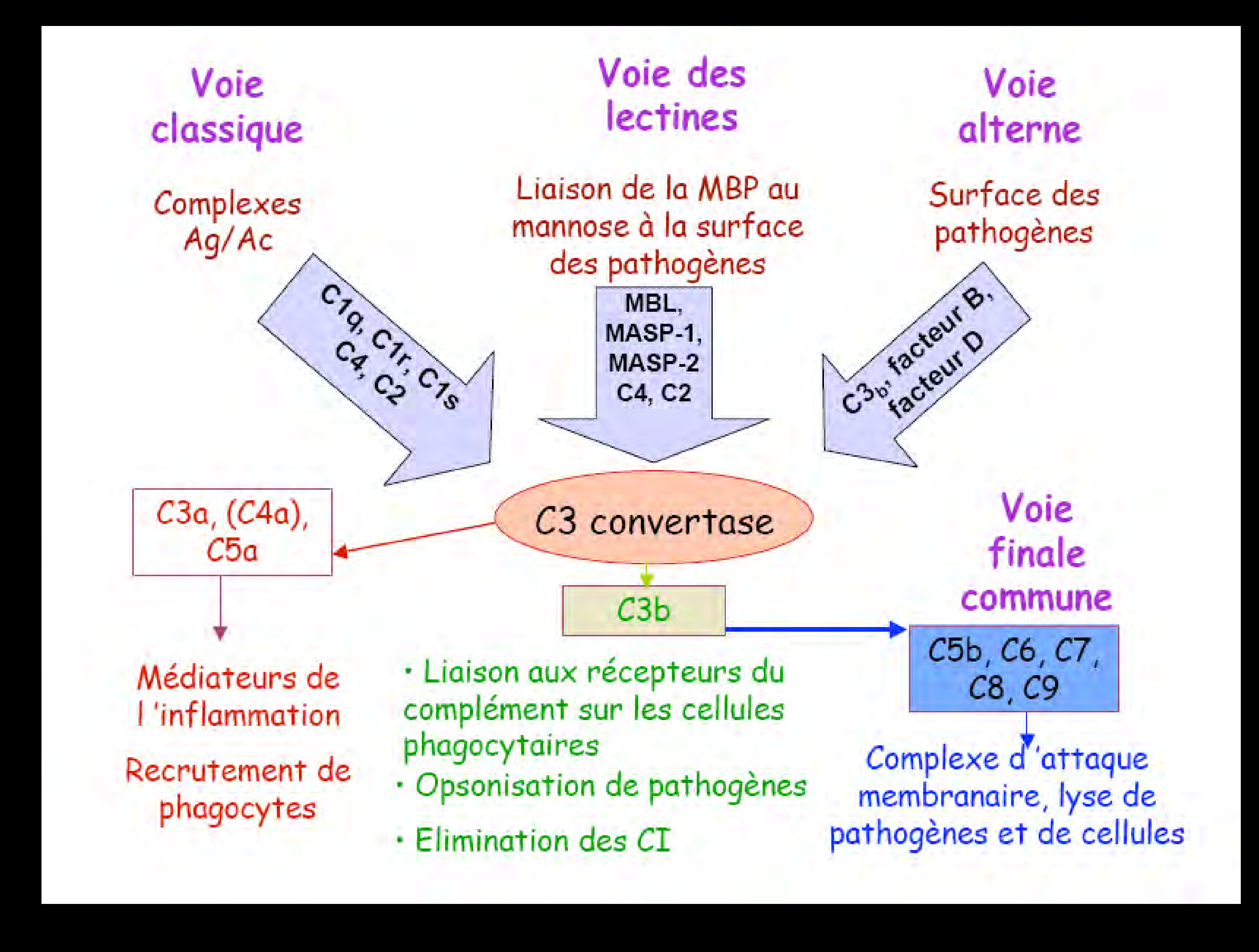
II. MECANISMES DES LESIONS

- Destruction des cellules cibles et tissus environnants après fixation des **Ac** sur **des Ag membranaires** ou tissulaires et interaction avec le **complément** ou avec diverses ***cellules effectrices.***

- Effets pathologiques observés = reflet de phénomènes physiologiques normalement impliqués dans les défenses contre les agents infectieux

- Le système du complément a une double action :
  - *seul après **activation par la voie classique** → destruction des membranes grâce au **complexe lytique** C5b6789*
  - ***action opsonisante** de C3b sur les cellules cibles*
  - *action chimiotactique de C5a et C5b67*

LES TROIS VOIES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT



* **Action des Ac avec les cellules effectrices**
  * **Opsonisation des cellules cibles (couple Fcγ et RFcγ sur PN et MΦ)**
  * **ADCC (IgG et cellules K)**

RFcγ	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Macrophage	+	–	+	–
Poly. Neutro	+	+	+	±
Cellules K	+	+	+	±

CELLULES EFFECTRICES	CELLULES CIBLES	
	CELLULES NUCLEES	HEMATIES
Cellules K	+++	–
Monocytes /Macrophages	++	+++
P. neutrophiles	±	+++

LA NEPHRITE NEPHROTOXIQUE DE MASUGI

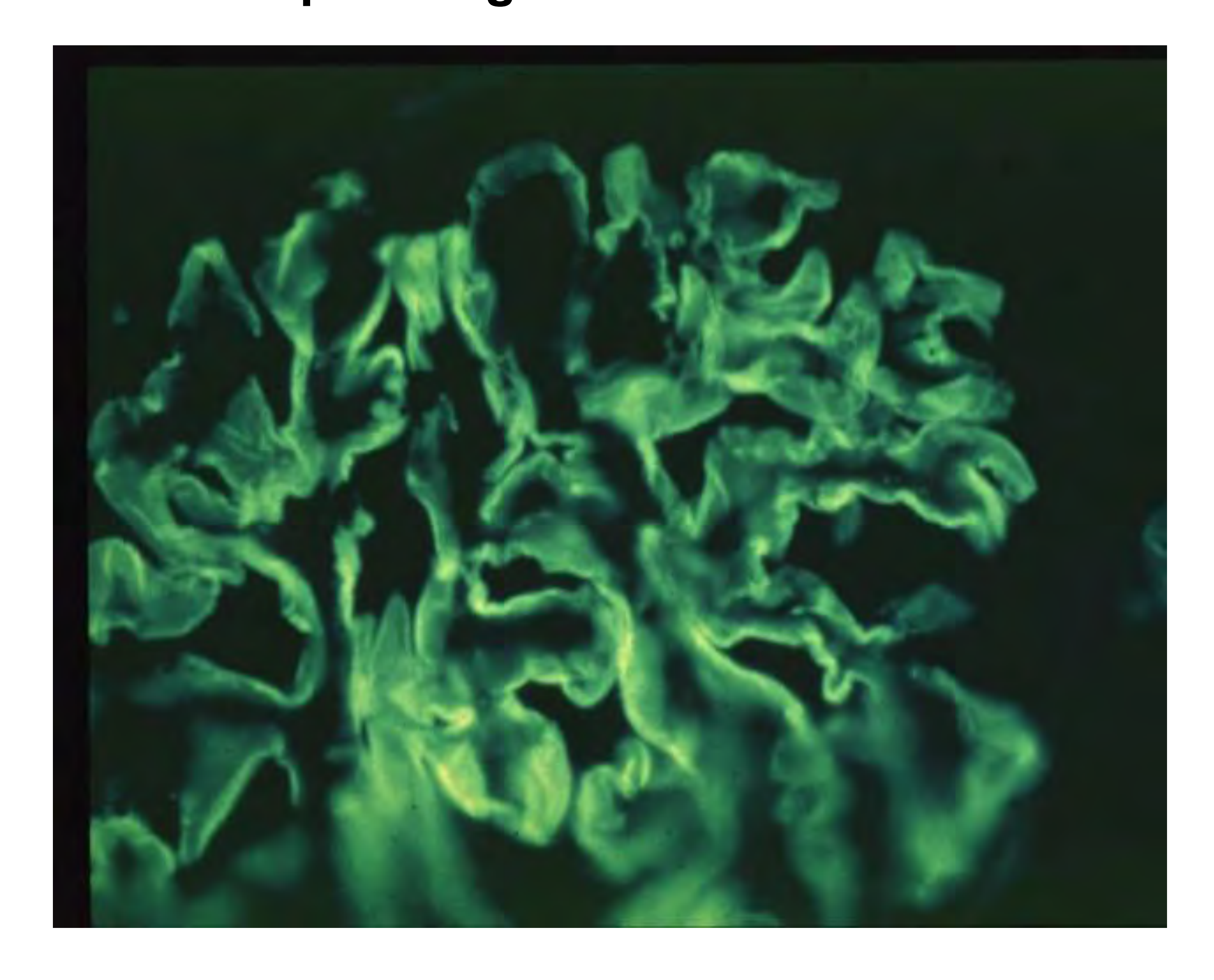
❖ MODELE EXPERIMENTAL CLASSIQUE DE REACTION D'H.S. DE TYPE II

- **Injection i.v. à un lapin d'IgG de canard anti-MBG de lapin.**
- **Manifestation des signes de néphrite au bout de qq heures**
- **Au niveau de la membrane basale, les Ac liés fixent le complément ⇒ attraction des cellules cytotoxiques.**
- **Réaction inflammatoire suivie de nécrose**
- **Mise en évidence des dépôts d'Ac et de C par I.F. ⇒**

dépôts linéaires **typiques de la réaction d'H.S. de type II**

Syndrome de Goodpasture

« dépôts réguliers enrubannés »



L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

- **1/ ALLO-IMMUNISATION**

- **Fait suite à l'introduction dans l'organisme de l'un des allo-antigènes érythrocytaires, leucocytaires ou sériques**
- **Survenue dans 3 circonstances:**
  - **Grossesses → alloimmunisation foeto-maternelle avec MHNN**
  - **Transfusions sanguines**
  - **Transplantations d'organes ou de tissus**

L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1.1/ ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE

❖ **MHNN par incompatibilité rhésus**

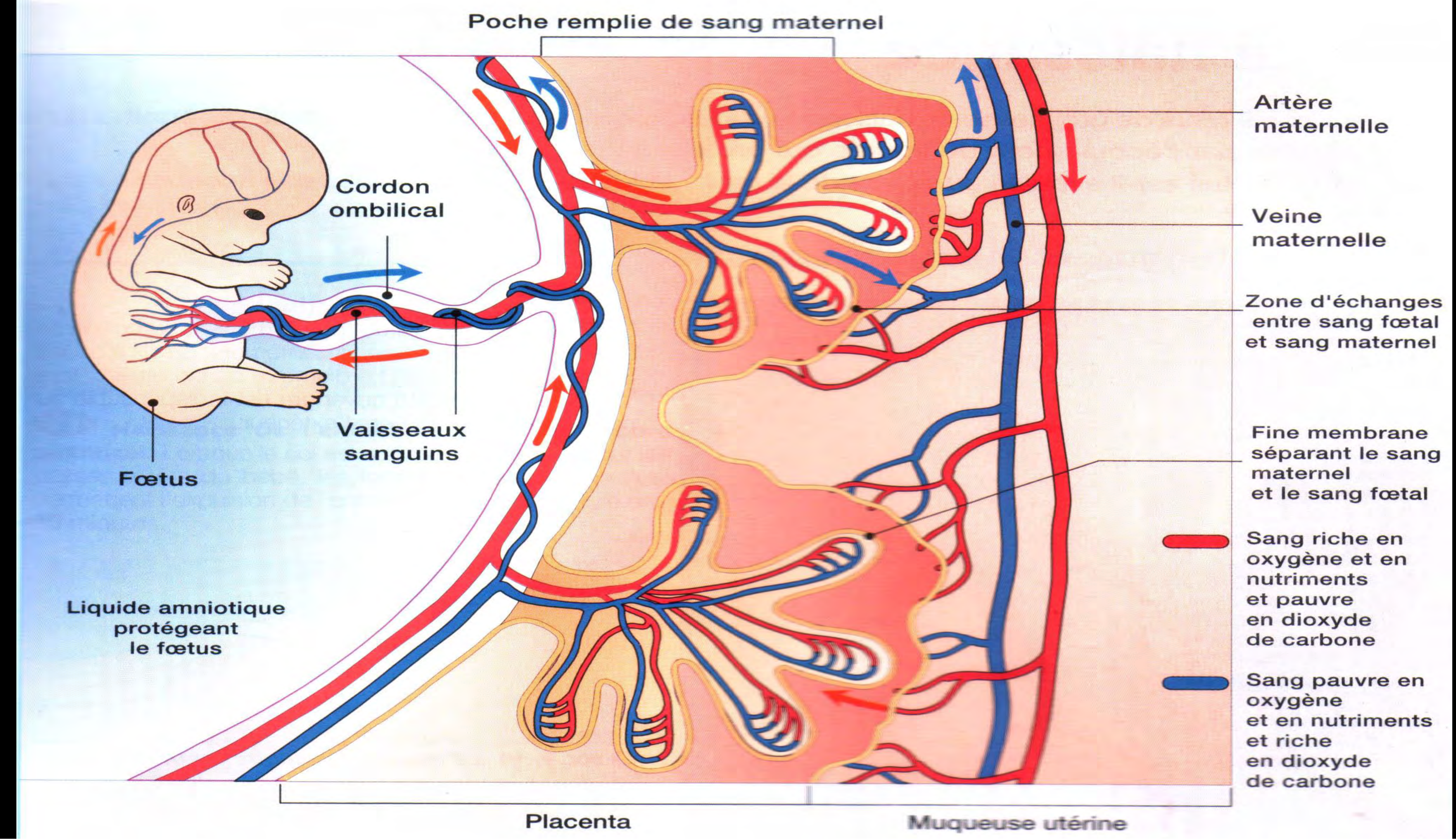
➢ ***1ère grossesse*** : cellules du **foetus Rh(+)** → **mère Rh(–)** ⇒ RI primaire lente avec anticorps détectables plusieurs semaines après la naissance

➢ ***2ème grossesse*** : si de nouveau **foetus Rh(+)** → **mère Rh(–)** ⇒ RI secondaire rapide, intense à IgG anti-Rh qui passent chez le foetus ou le nouveau-né ⇒ hémolyse avec ↑ bilirubine toxique avec atteinte neurologique au niveau des noyaux gris centraux.

TRT : - préventif : administration à la mère après la naissance, d'IgG anti-Rh ⇒ immunosuppression spécifique
- Curatif chez le nouveau-né : exsanguino-transfusion

❖ **La MHNN par incompatibilité autre que rhésus**

➢ peut être due à beaucoup d'autres types d'Ac , tels que Kell (K), Duffy (Fy^a), MN, Kidd (Jk^a)

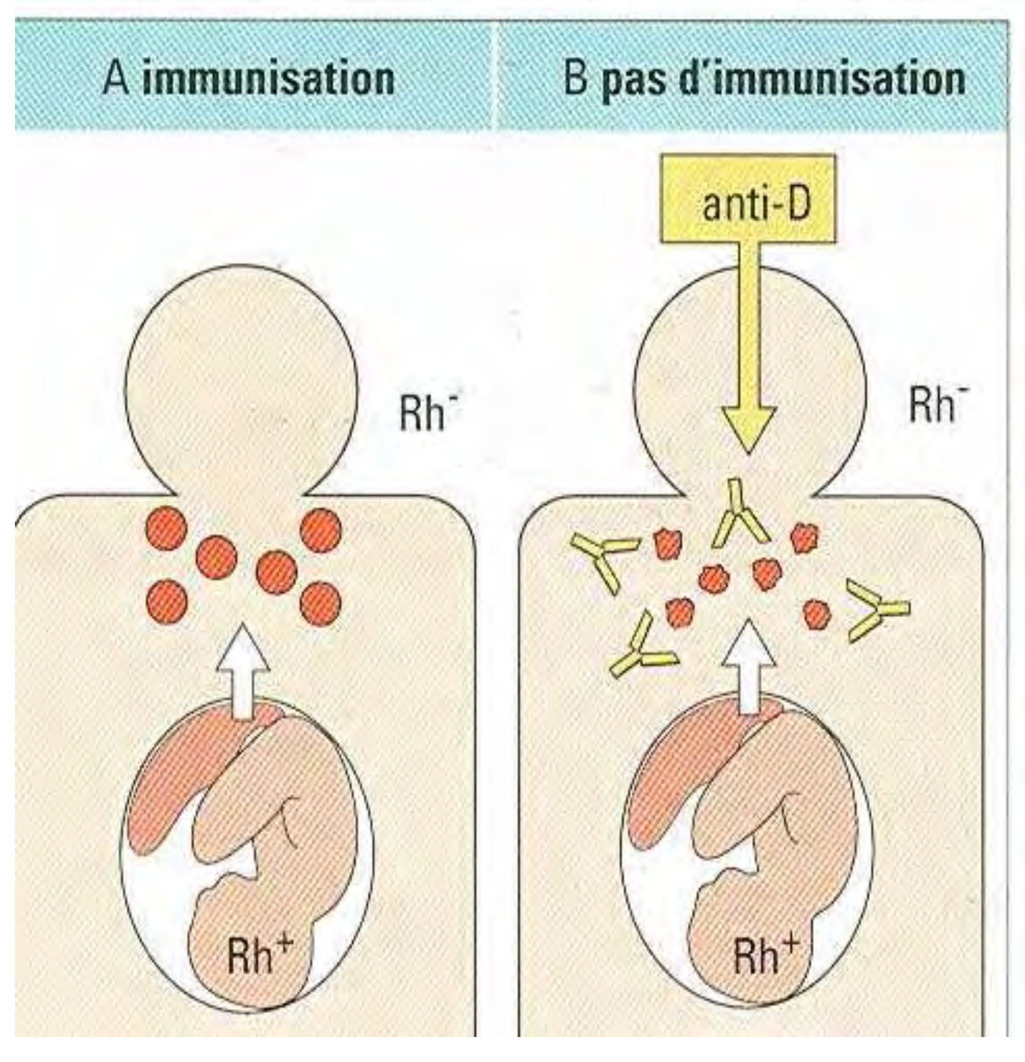

Poche remplie de sang maternel
Artère maternelle
Cordon ombilical
Veine maternelle
Zone d'échanges entre sang fœtal et sang maternel
Vaisseaux sanguins
Fœtus
Fine membrane séparant le sang maternel et le sang fœtal
Sang riche en oxygène et en nutriments et pauvre en dioxyde de carbone
Liquide amniotique protégeant le fœtus
Sang pauvre en oxygène et en nutriments et riche en dioxyde de carbone
Placenta
Muqueuse utérine

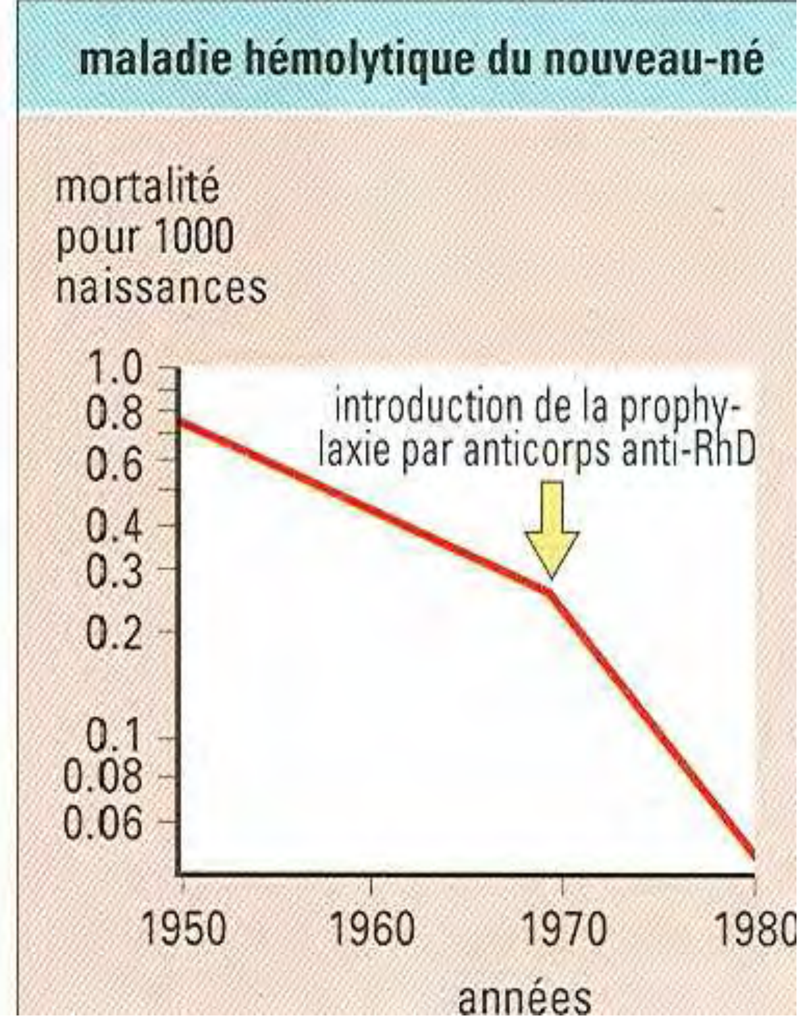
Fluorescent light

Baby with mild jaundice

A.D.A.M.

Prophylaxie de la maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus





	Allo-immunisation		
	D	ABO	Autre
Première grossesse	Rare	Oui	Rare
Ictère	Habituellement marqué	Le plus souvent léger	Variable
Anémie à la naissance	Oui	Non ou légère	Oui
TDA *	Positif	Positif (sang du cordon)	Positif
RAI **	Positive	Négative	Positive
Anticorps IgG	Oui (anti-D)	Oui (anti-A, anti-B)	Oui (Anti-K, -C, -c, -E, -e, etc.)

* TDA : test direct à l'antiglobuline humaine

** RAI : recherche d'anticorps irréguliers

Anticorps responsables		
Fréquents	Rares	Jamais
Anti-D	Anti-Fy^a	Anti-Le^a
Anti-C	Anti-s	Anti-Le^b
Anti-E	Anti-M	Anti-I
Anti-c	Anti-N	Anti-IH
Anti-e	Anti-S	Anti-P_1
Anti-K		

L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

1.2/ ALLO-IMMUNISATIONS TRANSFUSIONNELLES

- **A u moins 15 systèmes de groupes sanguins actuellement connus chez l'homme**
- **Les sujets possédant un groupe sanguin donné ⇒ Ac contre des GR portant des Ag d'un groupe différent**
- **De tels Ac peuvent être produits en l'absence d'immunisation par des GR étrangers (ABO)**
- **En règle générale, une exposition à des Ag apportés par des tissus exogènes, une greffe ou une transfusion incompatible sont nécessaires pour susciter une production d'Ac dirigés contre les Ag d'un groupe sanguin différent.**
- **Fréquence d'apparition liée à la fréquence des transfusions :**

  Des sujets ayant reçus plus de 20 transfusions sanguines
  - **8% développent des Ac anti-GR**
  - **25% produisent des Ac anti-HLA**
- **Ces allo-immunisation sont observées dans :**
  - **Cirrhoses**
  - **Maladie de Hodgkin**
  - **Hémophilie**
  - **Aplasie myéloïde**
  - **Leucémie lymphoïde, leucémie myéloïde**

Serum from individuals of type	Red blood cells from individuals of type O	A	B	AB
Express the carbohydrate structures	R–GlcNAc–Gal–Fuc	R–GlcNAc–Gal–GalNAc, Fuc	R–GlcNAc–Gal–Gal, Fuc	R–GlcNAc–Gal–GalNAc, Fuc + R–GlcNAc–Gal–Gal, Fuc
O: Anti-A and anti-B antibodies	no agglutination	agglutination	agglutination	agglutination
A: Anti-B antibodies	no agglutination	no agglutination	agglutination	agglutination
B: Anti-A antibodies	no agglutination	agglutination	no agglutination	agglutination
AB: No antibodies to A or B	no agglutination	no agglutination	no agglutination	no agglutination

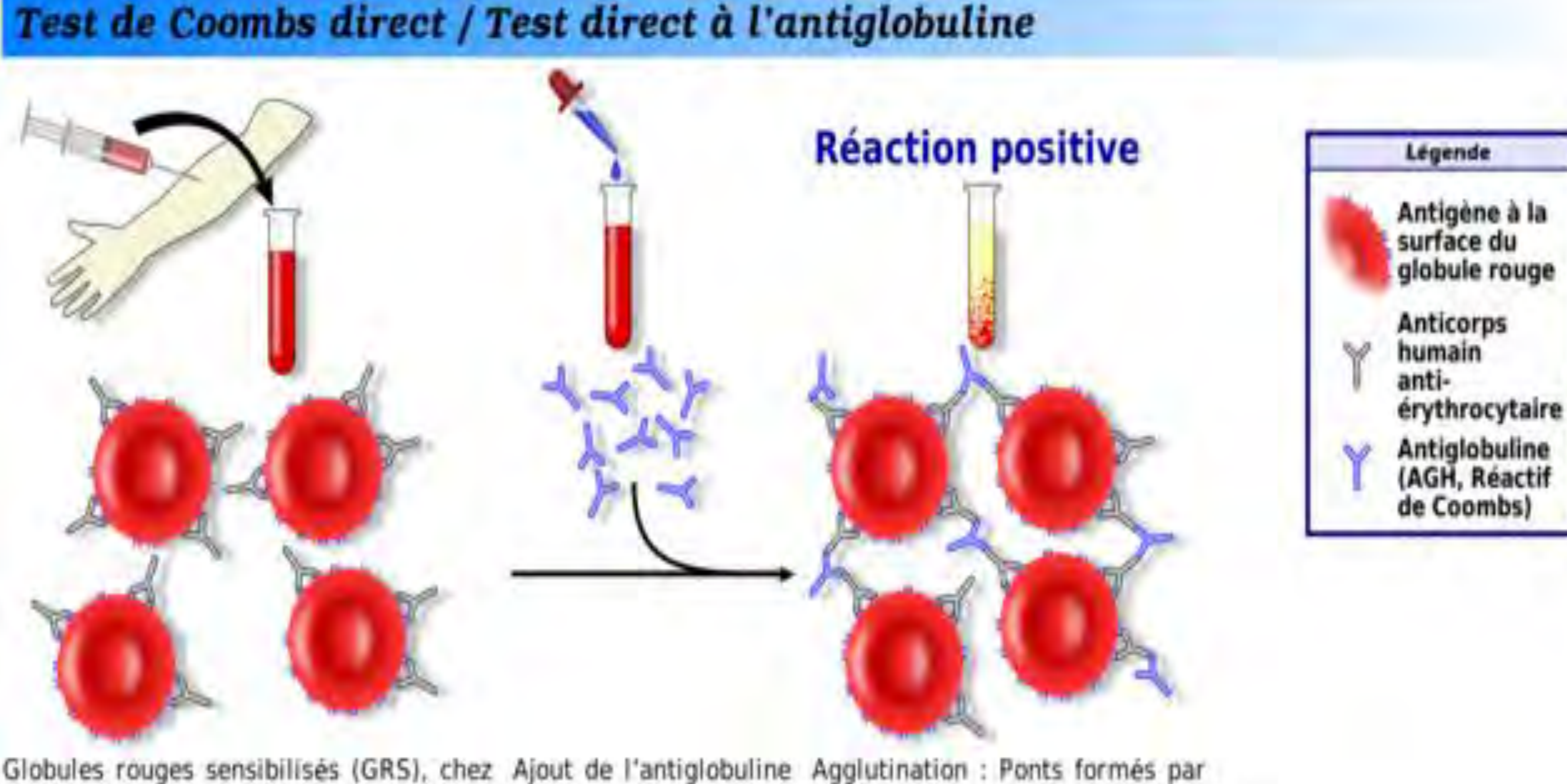
L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

2/ ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES

- Malades produisant des Ac contre leur propres GR ⇒ Coombs +
- 3 types d'AHAI :
  - par auto-anticorps « chauds » actifs à 37°C (Rh C, D, E)
  - par auto-anticorps « froid » < 37°C (système I)
  - médicamenteuses

REACTION DE COOMBS

- Coombs direct
- cellules coatées in vivo par anticorps ou complément
- (plus particulièrement IgG ou C3d)
- Coombs indirect
- coating in vitro : préincubation GR et sérum à tester
- lavage des GR pour éliminer les Ig non liées
- certaines nouvelles techniques évitent le besoin de
- lavage, dans la mesure où on travaille en phases
- physiquement séparées


Test de Coombs direct / Test direct à l'antiglobuline
Réaction positive
Légende
Antigène à la surface du globule rouge
Anticorps humain anti-érythrocytaire
Antiglobuline (AGH, Réactif de Coombs)
Globules rouges sensibilisés (GRS), chez un patient ayant une anémie hémolytique immunologique. Anticorps humains fixés aux antigènes des globules.
Ajout de l'antiglobuline aux GRS lavés.
Agglutination : Ponts formés par l'antiglobuline fixée aux anticorps humains.

L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

3/ CYTOPENIES MEDICAMENTEUSES

- **3 mécanismes peuvent être mis en cause :**
  - **Adsorption** du médicament ou de son métabolite sur la membrane cellulaire, puis action de l'Ac et du complément ⇒ lyse cellulaire.
  - Formation du CI Ac-médicament puis adsorption sur la membrane cellulaire (via le C3b ou le Fc des IgG) puis activation du complément ⇒ lyse cellulaire.
  - Adsorption du médicament sur la membrane cellulaire ⇒ rupture de tolérance avec production d'Ac dirigés contre l'Ag membranaire.

- **Quelques exemples** :
  - Purpura thrombopénique après TRT par apronalide (Sédormid)
  - AHAI après TRT par pénicilline, quinine, sulfamides…
  - Alpha-méthyl-dopa (0,3% des malades)

L'H.S. DE TYPE II EN PATHOLOGIE HUMAINE

4/ REACTION ANTI-LEUCOCYTES

- Ac anti-polynucléaires et anti-lymphocytes ont été décrites
- ce sont de véritables anticorps anti-tissus (≠ Ac anti-ABO)

5/ REJET DE GREFFE

6/ SYNDROME DE GOODPASTURE : G.N. néphrotoxique

- Auto-anticorps dirigés contre une glycoprotéine de la MBG
- IgG fixant le complément chez 50% des sujets malades ⇒ nécrose grave du glomérule
- Le complément et les P.N. sont les principaux effecteurs
- Manifestations également d'hémorragies pulmonaires (antigénicité croisée entre MBG et MBP)

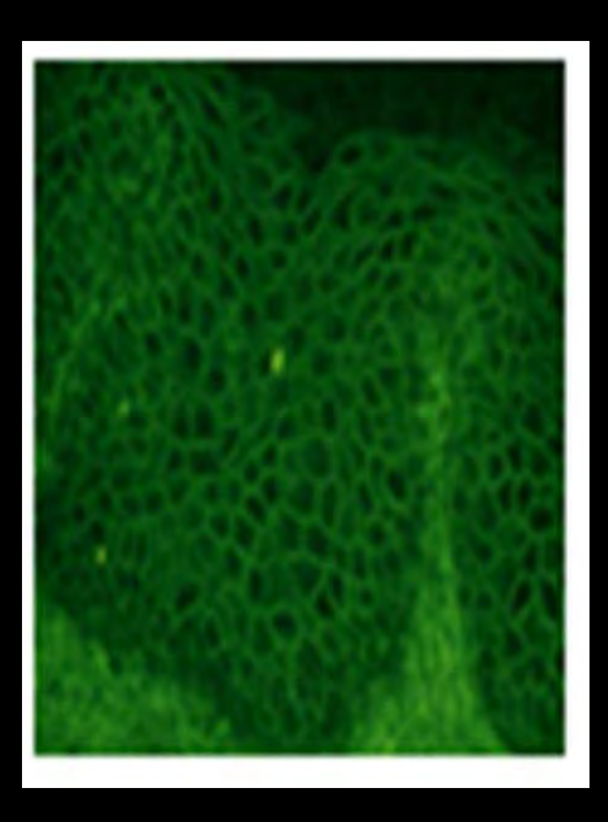
7/ REACTIONS AUTO-IMMUNES ENVERS DES Ag TISSULAIRES

- Rôle incertain des auto-anticorps anti-Ag tissulaire dans l'induction des lésions tissulaires :

  Ex. : cellules thyroïdiennes , cellules des îlots de Langerhans .

Hypersensibilité de type II due à des IgG spécifiques
PEMPHIGUS



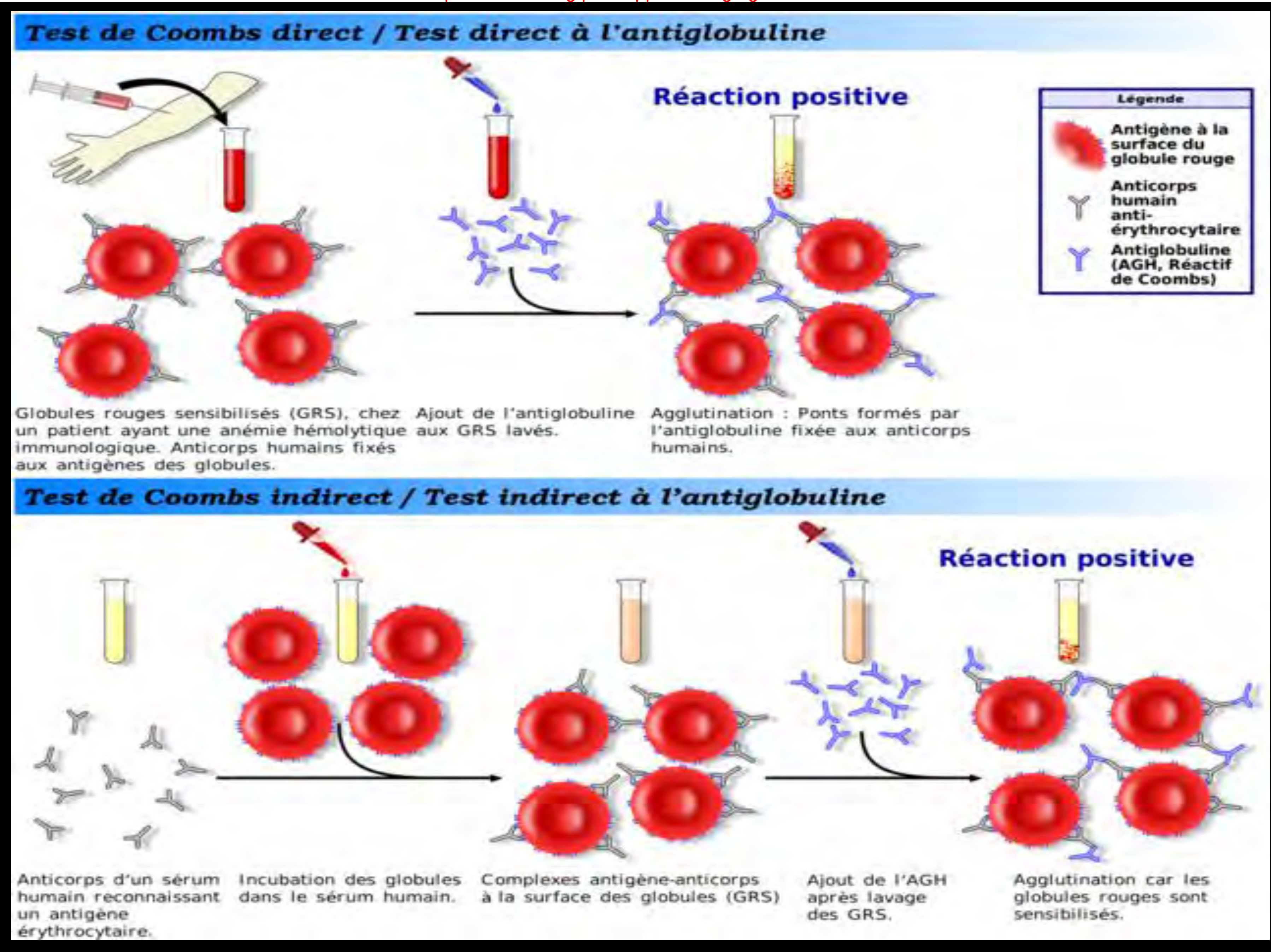


Immunofluorescence directe cutanée ;
dépots interkératinocytaires d"IgG


MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.






Test de Coombs direct / Test direct à l'antiglobuline
Réaction positive
Légende
Antigène à la surface du globule rouge
Anticorps humain anti-érythrocytaire
Antiglobuline (AGH, Réactif de Coombs)
Globules rouges sensibilisés (GRS), chez un patient ayant une anémie hémolytique immunologique. Anticorps humains fixés aux antigènes des globules.
Ajout de l'antiglobuline aux GRS lavés.
Agglutination : Ponts formés par l'antiglobuline fixée aux anticorps humains.
Test de Coombs indirect / Test indirect à l'antiglobuline
Réaction positive
Anticorps d'un sérum humain reconnaissant un antigène érythrocytaire.
Incubation des globules dans le sérum humain.
Complexes antigène-anticorps à la surface des globules (GRS)
Ajout de l'AGH après lavage des GRS.
Agglutination car les globules rouges sont sensibilisés.

Hypersensibilité de type II due à des IgG spécifiques

PEMPHIGUS

